

THESIS MUNICH

1965

Die Wirkung von Hirnhomogenat
auf die Fettsäuresynthese
in vivo- Versuchen bei Tauben

Waltraut Voigts

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Die Wirkung von Hirnhomogenat auf die Fettsäuresynthese
in in vivo-Versuchen bei Tauben

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Waltraut Voigts
aus
München

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. W. SEITZ
Dekan: Professor Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 3. 1965

1. Einleitung	Seite
2. Vorbereitende Arbeit	1
3. Arbeit	2
4. Schluss	3
5. Fortschrittsbericht	4
6. Experimenteller Teil	5
7. Ergebnisse	6

MEINEN ELTERN GEWIDMET

8. Diskussion der Ergebnisse und gesamte Zusammenfassung	7
9. Diskussion	8
10. Zusammenfassung	9
11. Literaturverzeichnis	10
12. Literatur	11

INHALTSVERZEICHNIS

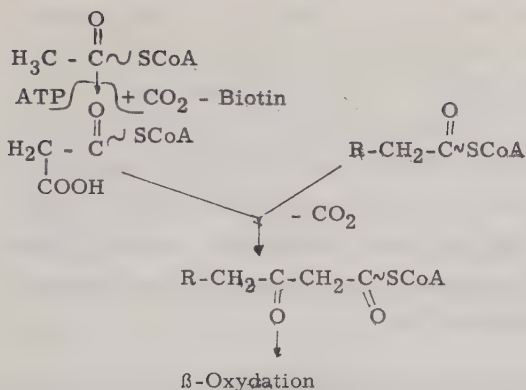
	Seite
1. Einleitung	
Fettstoffwechsel	2
Avidin	6
Biotin	7
2. Problemstellung	9
3. Experimenteller Teil	
Methodik	10
Ergebnisse	14
Erklärung der tabellar. und graphischen Darstellungen	33
4. Diskussion	37
5. Zusammenfassung	40
6. Literaturverzeichnis	41
7. Lebenslauf	43

EINLEITUNG

Seit Jahrzehnten bemüht sich die Wissenschaft, Einzelheiten über den Fettstoffwechsel zu erforschen. In den letzten Jahren gelang es, die enzymatisch geleiteten Stufen des Fettsäureauf- und -abbaues genau zu erfassen. (1, 2, 3)

Ausgangspunkt zur Biosynthese der Fettsäuren bildet die aktivierte Essigsäure, das Acetyl-Coenzym A. (4) Chemisch gesehen liegt ein Thioester vor, und man weiß, daß Thioester sehr reaktionsfähig sind. Lynen isolierte die Verbindung 1951 aus Hefe. Da das Acetyl-Coenzym A gleichzeitig ein wichtiges Zwischenprodukt im Kohlenhydratstoffwechsel darstellt, läßt sich die Umwandlung von Kohlenhydraten in Fette (siehe Tiermast) leicht erklären. Vera v. Brand und E. Helmreich (5) zeigten an einem Enzymsystem aus Taubenleber, daß der Betrag an Fettsäuresynthese und die Höhe der Glykolyse in enger Beziehung zueinander stehen.

Bis vor wenigen Jahren glaubte man, die weiteren Schritte der Fettsäuresynthese als Umkehr des reversiblen Abbauwegs zu deuten. Dieser Abbauweg wurde 1905 von F. Knoop entdeckt und wegen der Verkürzung um zwei C-Atome an β -Ketosäuren als β -Oxydation bezeichnet. F. Lynen, F. Lipman, D. E. Green und andere klärten die einzelnen Reaktionsschritte auf. Zur Biosynthese geht der Organismus einen etwas anderen Weg. Lynen und J. Knappe fanden, (6) daß Acetyl-CoA unter der Wirkung eines spezifischen biotinhaltigen Enzyms, der β -Methyl-crotonyl-carboxylase, CO_2 zu Malonyl-CoA anlagert. Unter CO_2 -Abspaltung reagiert die sehr aktive Gruppe des Malonyl-CoA mit Acetyl-CoA oder höheren aktivierten Fettsäuren zu einer β -Ketosäure.



Die weiteren Reaktionsschritte der Fettsynthese verlaufen tatsächlich im umgekehrten Sinne zur β -Oxydation. Wiederholungen des eben beschriebenen enzymatisch regulierten Synthesevorganges führen zu höheren, langkettigen Fettsäuren, die im Säugetierorganismus aus ungeklärten Gründen bei C_{16} und C_{18} -Verbindungen enden.

Viele Experimente an Tieren, so die Versuchsreihe von A. Tietz über die Fettsynthese an einer zellfreien Präparation des Heuschreckenfettkörpers beweisen, daß die Synthese nur in Gegenwart von ATP, Coenzym A und anderer im Biosyntheschema geforderter Stoffe wie Glutathion, Mg^{++} (- seine aktivierende Wirkung auf ein aus Taubenleber gewonnenes Enzymsystem konnten auch V.v. Brand und E. Helmreich (7) bestätigen -) TPN, Malonat, α -Ketoglutarat und Kaliumkarbonat verläuft (8).

Wie wir täglich an Mensch und Tier sehen können, hängt der Fettumsatz von vielen exogenen und endogenen Faktoren ab. Sie können in vielfältiger Weise hemmend und auch fördernd wirken. Zunächst einmal hängt der Fettumsatz von der Ernährung ab. Eine kohlenhydratreiche und eiweißarme Kost begünstigt eine Fettspeicherung in der Leber. Doch auch chronischer Alkoholismus, Vergiftungen, chronische Infektionskrankheiten, Xanthomatosen usw. zeigen einen gesteigerten Fettumbau der Leber. (9)

Umgekehrt sinkt die Fettresorption bei Diabetes und Lebererkrankungen. Sicher greifen hier endogene Faktoren, wie die Hormone endokriner Drüsen, die hypophysäre und diencephale Steuerung und die lipotropen Substanzen des Pankreas ein. Best ermittelte Cholin als die aktive Pankreassubstanz. Die gleichsinnige Wirkung des Methionins beruht auf der Abgabe von Methylgruppen für die Cholinsynthese. Die Kenntnis dieser Stoffe ging von der Beobachtung aus, daß die nach Pankreasexstirpation entstehende Fettleber durch Gabe von rohem Pankreas verhütet werden kann (10).

Ob es ein spezifisches Fettstoffwechselhormon gibt, ist nach Leuthardt in Frage gestellt. Allen, Athur und Mitarbeiter (11) zeigten den hemmenden Einfluß des Wachstumshormons auf die Fettsynthese. Brady et al. (12) berichten, daß Leberscheiben hypophysektomierter Tiere eine größere lipogene Aktivität besitzen als Leberscheiben normaler Tiere. Umgekehrt hemmt Corticotropin, an Ratten verfüttert, die Fettsäuresynthese (13). Haugaard und Stadie (14) beobachteten einen negativen Einfluß von Adrenalin und Glucagon auf die Fettsynthese. Fettsucht vom cerebralen und genitalen Typ, Fettsucht beim Hyperinsulinismus, beim Morbus Cushing, psychische Magersucht junger Mädchen, Hypophysäre Kachexie im Simmondschen Sinn und Stoffwechselstörungen bei Basedowkranken lassen immer wieder den Einfluß der Hormonaktivität und des vegetativen Nervensystems auf metabolische Vorgänge erkennen, doch können auch sie viele Reaktionen nicht genügend erklären (15).

Vermutlich ist ein ontogenetisch älteres System zellulärer Genese mit den genannten Faktoren verwoben.

V. v. Brand und W. Seitz fanden in verworfenen Rückständen früherer Versuche bei der Präparation eines Enzymsystems aus Taubenleber einen Faktor, der die Fettsynthese stark zu fördern vermochte (16). P. Schreier untersuchte Einzelheiten über diesen Faktor (17). Angeregt durch diese Arbeiten befaßten sich Schuster (18) und

Schwendy (19) mit dem Einfluß von Organextrakten aus Milz, Pankreas, Schilddrüse, Herz, Leber, Muskel, Niere, Lunge und Gehirn auf die Fettsäuresynthese. Sie führten die Versuche in vitro an einem Enzymsystem aus Taubenleber durch und fanden wechselnde Hemmungen der Fettsäuresynthese.

Chr. Villinger (20) zeigte mit in vitro Versuchen, daß ein erst kürzlich isolierter Stoffwechselfaktor, das Avidin, den Fetteinbau in die Leber hemmt.

Im Hinblick auf die Bedeutung des Avidins als Inaktivator des Biotins sollen einige chemische Daten dieser beiden Substanzen angeführt werden.

AVIDIN

Avidin wurde 1941 von Eakin, Snell und Williams aus Eiklar isoliert (21). Es besteht aus drei Fraktionen, einem albuminähnlichen, 9 % Kohlenhydrat enthaltenden Avidin und zwei weiteren Fraktionen, die aus Nucleoproteiden bestehen (22). Sein isoelektrischer Punkt liegt bei pH 10.

Avidin befindet sich nach Leuthardt nicht nur im Eiklar, sondern auch im Ovidukt der Vögel. Bei nicht geschlechtsreifen Hühnchen kann seine Bildung durch sukzessive Behandlung mit Oestron und Progesteron hervorgerufen werden. Das Endometrium des Menschen enthält in der Sekretionsphase gleichfalls Avidin (23). Das rohe Eiereiweiß enthält etwa 0,4 - 0,6 E/ml des als Antiwuchsstoff angesehenen basischen Proteins. Eine Avidineinheit ist die Menge, die ein Gamma Biotin inaktiviert.

Avidin geht mit Biotin eine feste Bindung ein, der Komplex ist biologisch unwirksam. Durch proteolytische Verdauungsfermente wird das Biotin nicht in Freiheit gesetzt; erst durch Autoklavieren und Kochen verliert das thermolabile Avidin die Fähigkeit, Biotin zu binden. Bei Behandlung des Komplexes mit H_2O_2 (0,45 %, bei pH 3) wird das Biotin ebenfalls abgespalten. György und Rose berichten über die Empfindlichkeit des Avidins gegenüber ultraviolettem Licht und gegen Übersäuerung bei pH 1,8 (22).

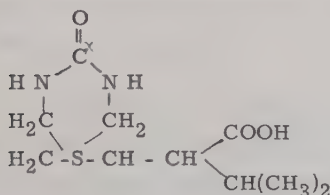
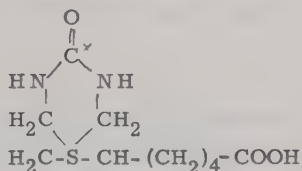
M. Waite und S.J. Wakil (24) fanden, daß Avidin die Acetyl-CoA-Carboxylasereaktion hemmt, vermutlich durch Inaktivierung des enzymgebundenen Biotins. Tatsächlich wird der Einbau von radioaktivem $C^{14}O_2$ in Malonyl-CoA durch Gabe von Avidin stark vermindert. R. Okey und andere (25) beobachteten, daß die Fähigkeit, Cholesterin in der Rattenleber zu speichern, bei Verfütterung eines Cholesterin-Avidingemisches erheblich geringer wird. Eine hemmende Wirkung des Avidins auf Geschwulstwachstum und eine fördernde des Biotins ist umstritten (23).

BIOTIN

Biotin ist ein weit verbreiteter Stoff. Besonders reiche Quellen bilden Eigelb, Leber und Hefe. Experimente an Ratten, die an Biotinmangel litten, zeigten, daß nach Injektion einer physiologischen Dosis von Biotin 16 % innerhalb von vier Stunden in der Leber gespeichert wurden (26).

1936 isolierten Kögl und Tönnis das Biotin als einen der Biosfaktoren aus Eigelb. Wenig später - 1940 - wurde es als Vitamin H aus Leberextrakten von Du Vignesaud und György (27) dargestellt. Die beiden chemisch etwas verschiedenen Substanzen werden als α -Biotin und β -Biotin (Leber) unterschieden. -

Biotin ist ein cyclisches Harnstoffderivat, das einen Thiophanring enthält. Die angegebenen Strukturformeln sind durch Synthese bewiesen.

 α - Biotin β -Biotin

Wie schon erwähnt, stellt Biotin die prosthetische Gruppe der β -Methyl-CoA-Carboxylase dar und ist zur Synthese höherer Fettsäuren notwendig. M. Waite und S.J. Wakil (28) vermuten auf Grund langwieriger Untersuchungen, daß das an Sauerstoff gebundene Kohlenstoffatom des Uridinringes das aktive C^x-Atom des enzymgebundenen Biotins ist.

H. J. Deuel spricht von einer Fettlebererzeugung bei Biotinverfütterung an Ratten (29). Umgekehrt verringerte sich das Körperfett von Ratten, die an Biotinmangel leiden (30).

In den letzten Jahren hat sich die Kenntnis von Enzymreaktionen, an denen Biotin beteiligt ist, rasch erweitert, wie J. Knappe und F. Lynen auf einer Tagung in Mosbach 1963 mitteilten (31). So ist die Bildung von Asparaginsäure über Oxalacetat aus Brenztraubensäure biotinabhängig, ebenso die Überführung von Ornithin in Citrullin im Harnstoffzyklus.

A. G. Moat und Mitarbeitern (32) fiel auf, daß bei Biotinmangel die CO_2 -Verwertung in der Purinsynthese fehlt.

K. Dakshinamurti und S. P. Mistry (33) berichten von einer verminderten Aminosäureaufnahme bei Mangel an Biotin in in vivo-Versuchen. Sie führen diese Störung auf verringerte Synthese von Dicarbonsäuren bei ungenügender Zufuhr von Vitamin H zurück. Haar- ausfall, Dermatitis, Seborrhoe und sonstige Zeichen der Hypovitaminose wie Müdigkeit, Hyperästhesien und Muskelschmerzen deuten auf einen Mangel an Vitamin H hin.

PROBLEMSTELLUNG

Im Rahmen eines umfassenden Programms über Fettsäuresynthese und beeinflussende Faktoren wurden Verbindungen gefunden, die die Fettsäuresynthese in vitro und in vivo hemmen. So fanden V. von Brand und W. Seitz (18), daß ein Hirnhomogenat, aus Taubenhirn gewonnen, die Fettsäuresynthese aus C^{14} -Acetat mit Hilfe eines löslichen Enzymsystems aus Taubenleber auffallend hemmt.

In dieser Arbeit soll diese Hemmung in vivo an gesunden und jungen Zuchtauben untersucht werden. Das Hirnhomogenat wird den Tauben vor dem Einsatz in den Versuch in die Brustmuskulatur gespritzt. In mehreren Versuchsreihen wird ermittelt, ob der Grad der Fettsäuresynthesehemmung abhängig ist von der Menge des verabreichten Hirnextraktes.

Um zu klären, ob die Hemmung durch ein Injektionstrauma oder einen Schock hervorgerufen wird, werden Kontrollversuche durchgeführt. Den Tauben wird in entsprechenden Zeitabständen zweimal 1 ml destilliertes Wasser eingespritzt.

Weitere Tauben werden nach zweimaliger Injektion mit Hirnextrakt 5 Tage am Leben gehalten und danach in entsprechender Weise untersucht um zu ermitteln, wie lange die Störung der Lipogenese anhält.

Ergänzende Versuche werden in entsprechenden Zeitabständen mit Taubeneiklar als Avidinquelle durchgeführt.

Die Frage nach der Beschaffenheit eines möglicherweise im Hirnhomogenat vorhandenen, für die gefundene Hemmung der Fettsäuresynthese verantwortlichen Faktors (Avidin ?) wird diskutiert.

METHODIK

Die Methodik wurde von V. v. Brand entwickelt (34). Die Versuche werden an jungen Zuchttauben durchgeführt, die in Einzelkäfigen mit Weizen ernährt werden. Sie werden in sechs Gruppen getrennt behandelt.

In der ersten Gruppe werden sie unvorbehandelt als "Normaltauben" in die Versuchsreihe eingesetzt. Die zweite Gruppe wird 17 Stunden vor Versuchsbeginn mit 1 ml Hirnextrakt in den freigelegten Brustmuskel gespritzt. Der Hirnbrei wird aus Taubenhirnen gewonnen, unter Zusatz von Aq. dest. im Verhältnis 1:1, 2 Minuten lang im Homogenisator (Homogenisator für wissenschaftliche Zwecke der Fa. E. Bühler, Tübingen) zerkleinert und, nochmals im gleichen Verhältnis mit Aq. dest. verdünnt, in eine 2 ml fassende Rekordspritze aufgezogen. Der dritten Gruppe wird im Abstand von vier Stunden, und zwar 13 und 17 Stunden vor Versuchsbeginn, zweimal je 1 ml Hirnextrakt injiziert. Zur Ergänzung der Versuchsreihe wird einer Taube ein drittes Mal am Morgen des Versuchstages nochmals 1 ml Hirnextrakt gespritzt. Um einen reinen Spritzeffekt auszuschließen, wird einer vierten Gruppe zweimal 1 ml H₂O im gleichen Zeitabstand wie bei Gruppe III intramuskulär verabreicht. Die Versuche der fünften Gruppe erstrecken sich über eine Woche. Am ersten Tag wird der Atemversuch an unvorbehandelten Tauben durchgeführt, denen am zweiten Tag zweimal 1 ml Hirnextrakt eingespritzt wird. Am dritten Tag werden die Tiere wiederum für 2 1/2 Stunden in den Stoffwechselkäfig gesetzt, und die C¹⁴O₂-Ausscheidung wird gemessen. In den folgenden drei Tagen verbleiben die Tiere bei normaler Weizenkornfütterung im Stall. Am siebten Tag wird die C¹⁴O₂-Ausscheidung nochmals, nach Gabe von C¹⁴-Acetat, gemessen. Anschließend werden die Tauben getötet und ihre Leber aufgearbeitet. Die sechste Gruppe wird zweimal mit 1 ml Eiklar aus Taubeneiern vorbehandelt. Allen Tauben wird bei Versuchsbeginn 1 ml einer 0,008 m 1-C¹⁴-Na-Acetatlösung, die eine Radioaktivität von ca. 3,0 x 10⁵ Imp/min/ml aufweist, in den Kropf instilliert. Um eine Verätzung

des Taubenschlundes zu verhüten, wird die Lösung mit 1 ml Aq. dest. verdünnt gegeben. Nun wird die Taube in einen Stoffwechselkäfig in Form eines Exsiccators von 3 l Inhalt gesetzt, der, an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen, mit einem gleichmäßigen Luftstrom durchsaugt wird. Durch eine mit NaOH gefüllte Waschflasche wird das CO_2 der angesaugten Frischluft absorbiert. Die Ausatemungsluft der Taube wird über zwei, mit Absorptionsfritten versehene Vorlagen geleitet, die mit 20 % NaOH gefüllt sind. Darin wird das CO_2 gebunden. Nach 15, 30, 60, 90, 120 und 150 Minuten, von Versuchsbeginn ab gerechnet, wird das abgeatmete CO_2 getrennt aufgefangen.

Zur quantitativen Bestimmung des CO_2 wird die alkalische Lösung zum Sieden gebracht, mit Ammoniumchlorid versetzt und tropfenweise 15 ml gesättigten heißes BaCl_2 eingerührt. Das gefällte BaCO_3 und $\text{BaC}^{14}\text{O}_3$ wird in vorher gewogenen Filtertiegeln (G 4) abgesaugt und der Niederschlag 12 Stunden im Trockenschrank bis zur Gewichtskonstanz bei 105°C erhitzt. Nach einstündigem Abkühlen im Exsiccator wird das Gesamtgewicht an BaCO_3 festgestellt. Ein aliquoter Teil der sechs Fraktionen wird jeweils in einem Mörser pulverisiert, in einem Reagensglas mit 96 %igem Alkohol sorgfältig gelöst und auf bereits gewogene Aluminiumplättchen mit dem Durchmesser $d = 2,9$ cm gleichmäßig aufpipettiert. Es werden jeweils 2 Plättchen einer Lösung "gegossen". Um eine zu starke Selbstabsorption der radioaktiven Strahlung zu vermeiden, wird die aufpipettierte BaCO_3 -Menge möglichst im Bereich von 5 mg gehalten. Die Metallschälchen werden an der Luft getrocknet, zum zweiten Mal gewogen und in drei Durchgängen im Methan-durchflußzähler FH 49 (Fa. Frieseke & Höpfner, Erlangen) gemessen. Die Gesamtaktivität des BaCO_3 wird für jede Fraktion unter Berücksichtigung der Selbstabsorption nach Angaben in "Isotopic Carbon" (35) errechnet. Aus den Messergebnissen der zwei Vergleichsplättchen wird jeweils ein Mittelwert gezogen.

Nach Beendigung des 24 Stunden dauernden Stoffwechselversuches wird die Leber der getöteten Taube entnommen. Sie wird von Bindegewebe

und Blutkoagula befreit, in Aq. dest. gespült, mit Filterpapier getrocknet und gewogen. Acht Gramm Leber werden mit gleichen Teilen H_2O versetzt und bei 12000 Umdrehungen/min. zwei Minuten lang im bereits erwähnten Homogenisator verkleinert. 10 g des Homogenats werden in einem Rundkolben mit 500 ml Bloorscher Lösung (1 Teil Äther, 3 Teile 96 %igen Alkohols) versetzt, am Rückflußkühler 1 Stunde bei 70°C im Wasserbad gekocht, um die Fette zu extrahieren. Der beim anschließenden Filtrieren verbleibende Rückstand wird nochmals mit 200 ml Chloroform und 40 ml Methanol für $1/2$ Std. zum Sieden gebracht, um Fettreste herauszuwaschen, und ebenfalls durch den Filter gegeben. Die Lösung wird mit Chloroform eingedampft, nochmals mit 20 ml absoluten Alkohol versetzt, um alle Flüssigkeit zu entfernen und zum Trocknen gebracht. Das so erhaltene Gesamtfett wird in Petroläther gelöst, in ein 25 ml Kölbchen filtriert und bis zur Marke mit Petroläther aufgefüllt. Je 1 ml dieser Lösung werden auf zwei Aluminiumplättchen aufpipettiert, die zuvor mit Lenspapier "Josta-Klar" der Fa. Josta GmbH. München belegt werden. Das Lösungsmittel wird an der Luft verdampft. Die Fette in den beiden Vergleichsplättchen werden dreimal je eine Minute im Methandurchflußzähler gemessen. Von den Gesamtfetten sind 23 ml in dem Glaskölbchen verblieben. Davon werden 7 ml in ein zuvor gewogenes Wägeschälchen einpipettiert, über Nacht im Trockenschrank eingedampft, zum Abkühlung in einen Exsiccator gesetzt und das Gewicht des Gesamtfettes festgestellt. Die restlichen 16 ml der Fettlösung werden zur Auftrennung in Neutralfette und Phosphatide eingedampft und auf 0°C gekühlt. Unter ständigem Rühren werden 30 ml Aceton hinzugefügt, und das Gemisch wird 12 Stunden im Eisschrank belassen. Am nächsten Tag wird der acetonlösliche Überstand, der vorwiegend Neutralfette enthält, abfiltriert, eingedampft und in ein 10 ml Kölbchen gefüllt. Der Rückstand, der hauptsächlich aus Phosphatiden besteht, wird in Petroläther gelöst und ebenfalls in ein 10 ml Kölbchen gegeben. Von beiden Fraktionen werden je zwei Plättchen mit 1 ml gegossen und nach oben beschriebener Art und Weise im Methandurchflußzähler gemessen. Die restlichen 8 ml der Neutralfette und Phos-

phatide werden wie die Gesamtfette zur Gewichtsbestimmung in ein Wägeschälchen gefüllt, 12 Stunden im Trockenschrank eingedampft, in einen Exsiccator gestellt und gewogen. Anschließend werden die gemessenen Aktivitäten und die Gewichte auf 1 Gramm Leber und auf die gesamte Leber umgerechnet. Um bei der Bewertung der Ergebnisse gleiche Ausgangsverhältnisse zu schaffen, wird die Radioaktivität der Gesamtfette, Phosphatide und Neutralfette noch auf 5 Gramm Leber bezogen.

ERGEBNISSE

In diesem Abschnitt werden die Versuchsergebnisse tabellarisch und graphisch dargestellt. Sie werden erklärt und auf ihre Besonderheiten wird hingewiesen.

Anordnung der Tabellen und Diagramme,

Atmungsversuche:

Tabelle 1 gibt Aufschluß über die Ausscheidungsmenge des aktiven und inaktiven Kohlendioxyds als BaCO_3 bzw. $\text{BaC}^{14}\text{O}_3$ der Tauben. Die Werte werden entsprechend der Reihenfolge der sechs Versuchsreihen aufgezeichnet. Die zugehörigen Kurven erläutern die zeitliche Verteilung der Ausscheidungsmenge und die Höhe der Gesamtausscheidung.

Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Aktivitäten des Kohlendioxyds, gemessen in Impulsen $\times 10^4/\text{Min.}$, in den einzelnen Zeitintervallen an. Schaubilder demonstrieren den zeitlichen Verlauf der radioaktiven Kohlendioxydausatmung.

In Tabelle 3 werden die Einzelwerte der Kohlendioxydaktivitäten summiert dargestellt.

Leberaufarbeitung:

In Tabelle 4 werden die Aktivitäten der Gesamtfette, Neutralfette und Phosphatide der Gesamtleber, gemessen in $\text{Imp.} \times 10^4/\text{Min.}$, aufgezeigt.

Tabelle 5 enthält eine Umrechnung der Fettaktivitäten auf 5 g der Leber. Dieses Gewicht entspricht der Menge des in der Versuchsanordnung verwerteten Leberhomogenats. Säulendiagramme veranschaulichen die Höhe der Fettsäuresynthese in den einzelnen Versuchsreihen an Hand des eingebauten aktiven C^{14} -Acetats.

Tabelle 1

Ausscheidung des gesamten BaCO_3 ($\text{BaCO}_3 + \text{BaC}^{14}\text{O}_3$) in Gramm
in den 6 Zeitintervallen. (s. Abbildung 1)

Gruppe 1 - Normaltauben

Versuchs-Nr.:	15'	30'	60'	90'	120'	150'	Summe
27	1,26	2,23	2,43	3,17	2,40	3,76	15,25
35	0,81	1,40	1,72	1,46	2,41	2,81	10,61
37	1,06	0,93	2,34	1,85	1,89	1,89	9,96
39	0,85	0,86	1,42	1,99	1,79	1,65	8,56
40	0,99	1,12	2,65	2,97	3,26	3,26	14,25
	0,99	1,31	2,11	2,29	2,35	2,67	11,73

Gruppe II - Tauben mit 1 ml Hirnextrakt gespritzt:

Versuch Nr.:	15'	30'	60'	90'	120'	150'	Summe
29	0,99	1,35	1,92	3,20	2,43	2,26	12,15
33	0,82	0,80	1,20	1,24	1,62	2,14	7,83
59	1,29	1,04	1,42	2,90	2,49	2,25	11,39
60	1,17	1,16	1,55	1,94	1,43	2,24	9,49
61	1,06	1,23	2,26	2,49	2,05	2,74	11,83
66	1,33	1,57	1,83	1,93	2,86	2,66	12,18
67	1,35	1,66	2,00	2,02	2,12	2,10	11,25
	1,14	1,26	1,74	2,25	2,14	2,34	10,87

Gruppe III - Tauben, 2-mal mit 1 ml Hirnextrakt gespritzt:

Versuch Nr.:	15'	30'	60'	90'	120'	150'	Summe
28	1,21	1,38	2,09	2,24	2,43	2,11	11,46
31	0,67	0,44	1,63	2,24	1,17	2,35	8,50
32	0,80	0,77	1,01	0,92	1,07	1,85	6,42
36	0,99	1,22	1,84	2,34	2,23	2,22	10,84
38	0,77	0,77	1,48	1,60	2,00	1,78	8,40

Versuch-Nr.:	15'	30'	60'	90'	120'	150'	Summe
42	1,54	1,70	2,05	1,75	1,92	2,04	11,00
43	0,80	1,17	2,23	1,79	2,34	2,18	10,51
47	1,36	1,44	2,92	3,78	3,42	2,95	15,87
48	0,98	1,44	2,41	2,27	2,14	2,27	11,52
49	0,79	0,79	1,32	1,65	1,74	1,62	7,91
50	0,82	1,03	1,75	1,85	1,95	1,85	9,25
51	0,91	1,16	2,07	1,72	2,87	2,39	11,12
52	1,10	1,05	1,68	2,45	2,51	2,44	11,23
53	0,70	0,81	1,32	1,66	2,65	1,97	9,11
54	0,99	1,41	2,20	1,95	2,45	1,98	10,98
57	1,39	1,33	2,85	3,24	2,57	3,63	15,01
	0,99	1,12	1,93	2,09	2,22	2,23	10,57

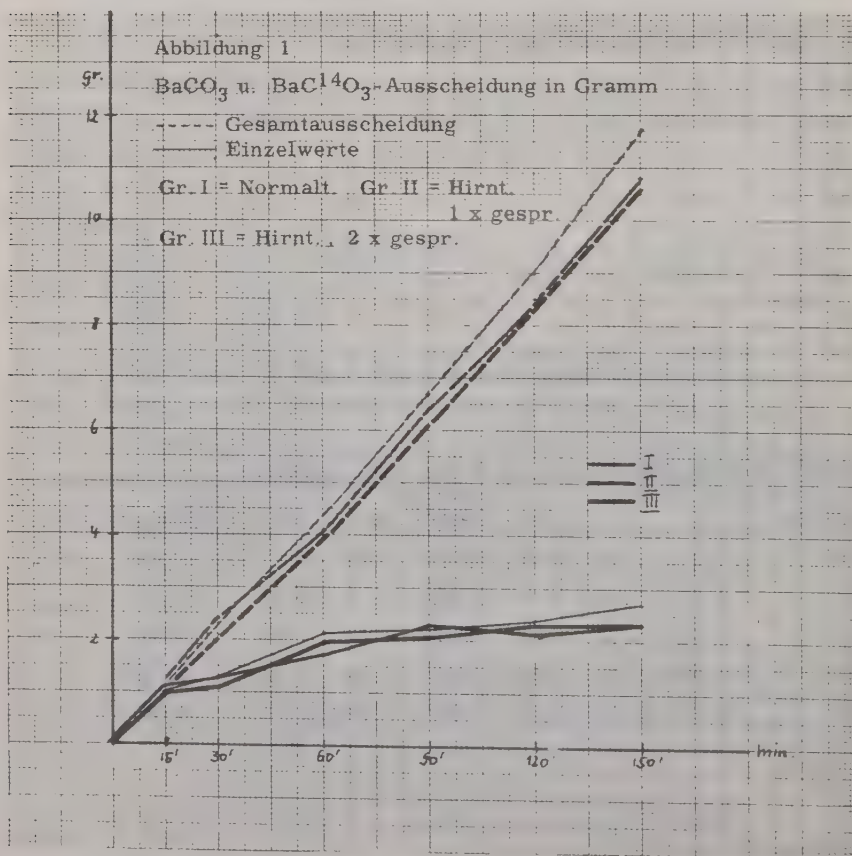


Tabelle 1

Ausscheidung des gesamten BaCO_3 ($\text{BaCO}_3 + \text{BaC}^{14}\text{O}_3$) in Gramm
in den einzelnen Zeitintervallen. (s. Abbildung 2 und 3)

Gruppe IIIa - Taube 3-mal mit 1 ml Hirnextrakt gespritzt:

Versuch Nr.:	15'	30'	60'	90'	120'	150'	Summe
26	0,64	1,31	2,16	2,27	1,58	2,09	10,05

Gruppe IV - Tauben 2-mal mit 1 ml H_2O gespritzt:

Versuch Nr.:	15'	30'	60'	90'	120'	150'	Summe
45	1,53	1,75	2,84	2,87	2,46	2,78	14,23
80	0,77	0,79	2,12	2,22	3,11	2,25	11,26
105	0,81	0,95	1,71	1,33	3,66	2,44	10,90
	1,04	1,16	2,22	2,14	3,08	2,49	12,13

Gruppe V - Versuche erstrecken sich über eine Woche.

Atemversuch an unvorbehandelten Tauben durchgeführt (Gruppe Va)

Atemversuch am 3. Tag nach Injektion von 2-mal 1 ml Hirnextrakt
durchgeführt (Gruppe Vb)

Atemversuch am 7. Tag nach 3-tägiger Ruhepause durchgeführt
(Gruppe Vc)

Gruppe V a

Versuch Nr.:	15'	30'	60'	90'	120'	150'	Summe
63 a	1,39	2,14	2,89	2,14	2,51	2,63	13,70
64 a	1,30	2,31	2,04	2,88	2,37	2,69	13,59
71. a	1,22	1,41	1,89	2,27	3,48	3,19	13,46
	1,30	1,95	2,27	2,43	2,79	2,84	13,58

Gruppe V b

Versuch Nr.:	15'	30'	60'	90'	120'	150'	Summe
63, b	1,38	1,59	2,82	2,36	2,67	2,88	13,70
64, b	1,60	1,58	2,30	2,09	2,08	2,36	12,01

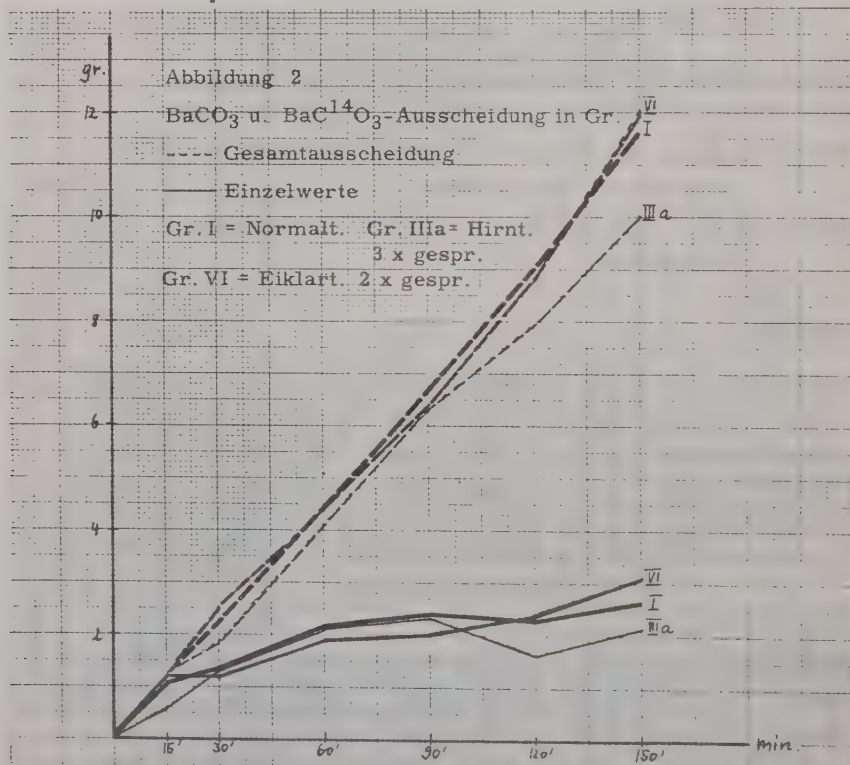
Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'	Summe
71, b	1,35	1,78	2,69	3,20	1,90	2,40	13,32
	1,44	1,65	2,60	2,55	2,22	2,55	13,01

Gruppe V c:

Versuch Nr.:	15'	30'	60'	90'	120'	150'	Summe
63 c	1,62	2,17	2,63	5,37	3,37	2,33	17,49
64 c	1,41	1,63	2,18	3,81	3,77	3,65	16,45
71 c	1,30	1,90	2,09	2,62	3,20	3,80	14,91
	1,44	1,90	2,30	3,93	3,45	3,26	16,28

Gruppe VI - Taube 2-mal mit 1 ml Eiklar gespritzt:

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'	Summe
97	1,26	1,24	1,92	2,00	2,42	3,12	11,96



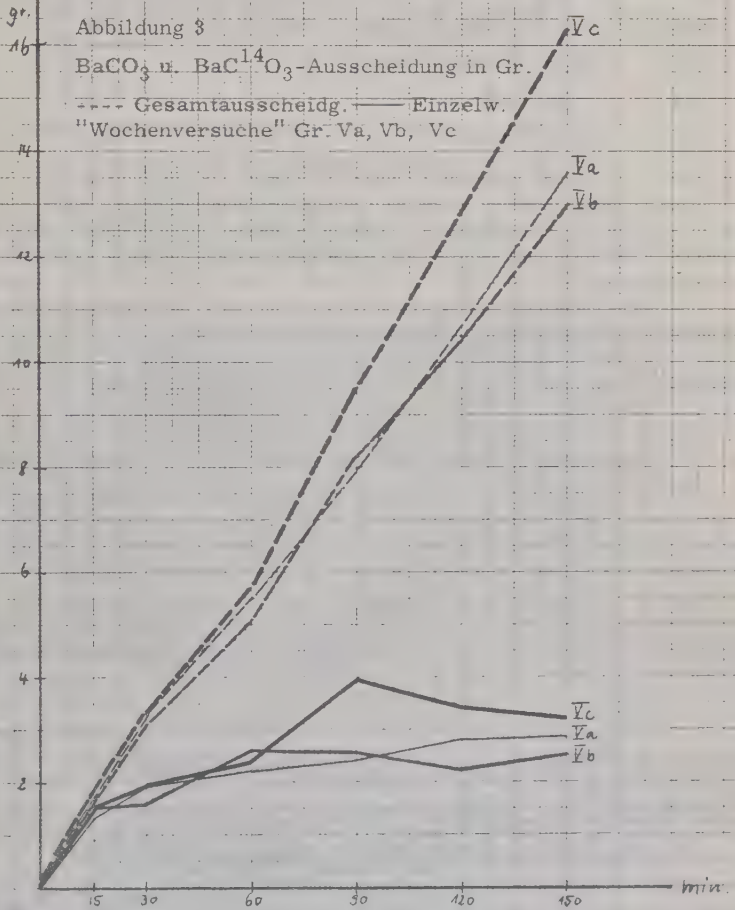


Tabelle 2

Aktivität der $C^{14}O_2$ -Ausscheidung in Imp. $\times 10^4/\text{min.}$ in den einzelnen Zeitintervallen. (s. Abbildung 4)

Gruppe I - Normaltauben:

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
27	3,94	9,98	19,83	32,7	15,10	23,38
35	2,08	16,96	25,22	12,32	21,98	17,97
39	2,62	13,18	12,01	18,01	14,79	18,40
37	9,74	18,14	26,98	22,08	21,83	12,33
40	4,25	10,55	23,47	20,87	16,54	14,76
	4,53	13,72	21,50	21,20	18,05	17,37

Gruppe II - Tauben mit 1 ml Hirnextrakt gespritzt:

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
29	1,98	10,30	15,32	44,13	24,70	16,86
33	2,99	7,90	20,06	18,00	17,60	30,21
59	1,20	1,60	6,33	21,10	21,42	17,83
60	2,62	8,96	15,39	30,06	17,08	30,14
61	1,23	9,94	16,69	25,28	21,00	14,45
66	1,36	5,84	12,96	19,54	29,14	22,23
67	0,59	1,46	5,27	7,73	8,88	12,05
	1,71	6,59	13,15	23,69	19,97	20,54

Gruppe III - Tauben 2-mal mit 1 ml Hirnextrakt gespritzt:

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
28	1,20	4,20	12,20	12,73	7,46	7,21
31	2,25	1,33	11,22	25,79	14,34	16,71
32	2,28	2,64	9,16	9,21	12,44	22,17
36	1,24	4,78	10,01	17,94	16,84	19,70
38	0,60	1,99	12,12	9,63	16,93	14,24
42	0,86	3,32	11,87	17,70	16,67	16,90

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
43	1,50	3,51	13,40	10,74	17,22	14,28
47	3,24	4,35	19,61	27,95	23,12	12,56
48	4,20	10,14	27,87	26,17	26,93	25,90
49	2,52	5,36	11,34	23,16	21,97	15,55
50	2,10	14,82	29,77	29,17	18,51	21,54
51	2,17	3,76	21,11	16,34	17,72	9,69
52	6,78	9,16	15,79	11,91	23,91	20,23
53	1,55	4,87	16,75	19,10	26,67	21,81
54	1,59	4,23	12,63	18,33	23,29	18,15
57	1,25	3,05	7,80	19,34	15,21	29,38
	2,21	5,09	15,17	18,45	18,70	17,87

Imp. x $10^5/\text{min.}$

Abbildung 4

Aktivitäten der C^{14}O_2 -Ausscheidung

— in den einzelnen Zeitinterv.

--- addiert

Gr. I = Normalt.

Gr. II = Hirnt. , 1 x gespr.

Gr. III = Hirnt. , 2x gespr.

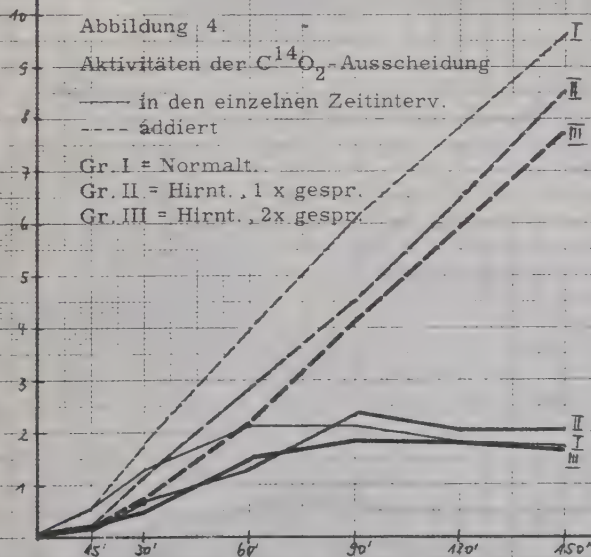


Tabelle 2

Aktivität der $C^{14}O_2$ -Ausscheidung in Imp. $\times 10^4$ /min. in den einzelnen Zeitintervallen. (s. Abbildung 5 und 6)

Gruppe IIIa - Taube 3-mal mit 1 ml Hirnextrakt gespritzt:

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
26	1,53	18,67	20,35	35,40	10,69	20,32

Gruppe IV - Tauben 2-mal mit 1 ml H_2O gespritzt:

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
45	8,18	21,31	30,96	29,99	24,79	19,01
80	4,20	16,26	61,22	45,16	48,59	23,13
105	1,98	5,26	18,59	29,54	28,21	23,66
	4,79	14,28	36,92	34,90	33,86	21,93

Gruppe V - "Wochenversuche" (Erklärung siehe Tabelle 1)

Gruppe Va

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
63. a	5,92	26,86	21,92	12,85	14,76	14,00
64. a	1,38	1,28	17,36	12,72	28,53	21,30
71. a	2,41	6,82	28,40	35,20	40,50	26,36
	3,24	11,65	22,56	20,26	27,93	20,55

Gruppe Vb

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
63. b	3,02	5,20	20,05	15,25	19,57	18,46
64. b	1,79	4,38	12,11	19,26	14,89	16,40
71. b	1,43	5,50	19,89	26,83	20,16	19,71
	2,08	5,03	17,35	20,45	18,21	18,19

Gruppe Vc

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
63 c	1,66	10,93	16,71	55,84	21,82	13,69
64 c	1,03	5,57	14,56	38,12	23,85	21,09
71 c	2,14	9,40	18,59	33,06	24,08	37,94
	1,61	8,66	16,62	42,34	23,25	24,24

Gruppe VI - Taube 2-mal mit 1 ml Eiklar gespritzt:

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
97	1,75	6,91	14,76	27,40	27,21	29,62

Imp. $\times 10^5/\text{min.}$

Abbildung 5

Aktivitäten der C^{14}O_2 -Ausscheidung

— in den einzelnen Zeitintervallen

----- addiert

Gruppe I = Normalt. Gr. IIIa = Hirnt.

3 x gespritzt

Gr. VI = Eiklart., 2 x gespritzt

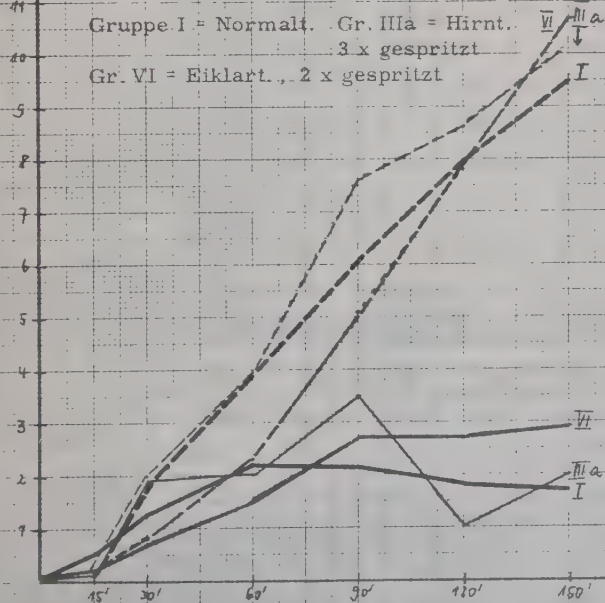


Tabelle 3

Gesamtaktivität der $C^{14}O_2$ -Ausscheidung in Imp. $\times 10^4/\text{min.}$,
 Aktivitäten der einzelnen Zeitintervalle addiert. (s. Abbildung 4)

Gruppe I - Normaltauben:

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
27	3,94	13,92	33,75	66,44	81,55	104,93
35	2,08	19,04	44,26	56,58	78,56	96,53
37	9,74	27,88	54,86	76,94	98,77	111,10
39	2,62	15,80	27,82	45,82	60,61	79,01
40	4,25	14,80	38,27	59,13	75,68	90,44
	4,53	18,29	39,79	60,91	79,03	96,40

Gruppe II - Tauben mit 1 ml Hirnextrakt gespritzt:

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
29	1,98	12,29	27,61	71,74	96,44	113,30
33	2,99	10,89	30,95	48,95	66,55	96,76
59	1,20	2,80	9,13	30,23	51,65	69,48
60	2,62	11,58	26,97	57,03	74,11	104,25
61	1,23	11,17	27,86	53,14	74,14	88,59
66	1,36	7,20	20,16	39,70	68,84	91,07
67	0,59	2,05	7,31	15,05	23,93	35,98
	1,71	11,28	21,43	45,12	65,09	85,63

Gruppe III - Tauben 2-mal mit 1 ml Hirnextrakt gespritzt:

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
28	1,20	5,40	17,60	30,33	37,79	45,00
31	2,25	3,58	14,80	40,59	54,93	71,64
32	2,28	4,92	14,08	23,29	35,73	57,90
36	1,24	6,02	16,03	33,97	50,81	70,51
38	0,60	2,59	14,71	24,34	41,27	55,51

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
42	0,86	4,18	16,05	33,75	50,42	67,32
43	1,51	5,01	18,41	29,15	46,37	60,59
47	3,24	7,59	27,20	55,15	78,27	90,83
48	4,20	14,34	42,21	68,38	95,31	121,21
49	2,52	7,88	19,22	42,38	64,35	79,90
50	2,10	16,92	46,69	75,86	94,37	115,91
51	2,17	5,93	27,04	43,38	61,10	70,79
52	6,78	15,94	31,73	43,64	67,55	87,78
53	1,55	6,42	23,17	42,87	68,94	19,75
54	1,59	5,82	18,45	36,78	60,07	78,22
57	1,25	4,30	12,10	31,44	46,65	76,03
	2,21	7,30	22,47	40,92	59,62	77,49

Tabelle 3

Gesamtaktivität der $C^{14}O_2$ -Ausscheidung in Imp. $\times 10^4/\text{min.}$,
 Aktivitäten der einzelnen Zeitintervalle addiert. (s. Abbildung 5 und 6)

Gruppe IIIa - Taube 3-mal mit 1 ml Hirnextrakt gespritzt:

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
26	1,53	20,20	40,55	75,95	86,64	106,96

Gruppe IV - Tauben 2-mal mit 1 ml H_2O gespritzt:

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
45	8,18	29,49	60,45	90,44	115,23	134,24
80	4,20	20,47	81,68	126,85	175,43	198,57
105	1,98	7,23	25,82	55,36	83,57	107,23
	4,79	19,06	55,98	90,88	124,74	146,68

Gruppe V - "Wochenversuche" (Erklärung siehe Tabelle 1)

Gruppe Va:

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
63 a	5,92	32,78	54,70	67,55	82,31	96,31
64 a	1,38	2,66	20,02	32,74	61,27	82,57
71 a	2,41	9,23	37,63	72,83	112,33	138,68
	3,24	14,89	37,45	57,71	85,30	105,85

Gruppe Vb:

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
63 b	3,02	8,22	28,27	43,52	63,09	81,55
64 b	1,79	6,17	18,28	37,54	52,43	68,83
71 b	1,43	6,93	26,82	53,65	73,81	93,52
	2,08	7,11	24,46	44,90	63,11	81,30

Gruppe Vc:

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
63 c	1,66	12,59	29,31	85,14	106,96	120,65
64 c	1,03	6,61	21,16	59,28	83,13	104,22
71 c	2,14	11,54	30,12	63,18	87,26	125,21
	1,61	10,25	26,86	69,20	92,45	116,69

Gruppe VI: - Taube 2-mal mit 1 ml Eiklar gespritzt:

Versuch Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
97	1,75	8,66	23,42	50,82	78,03	107,65

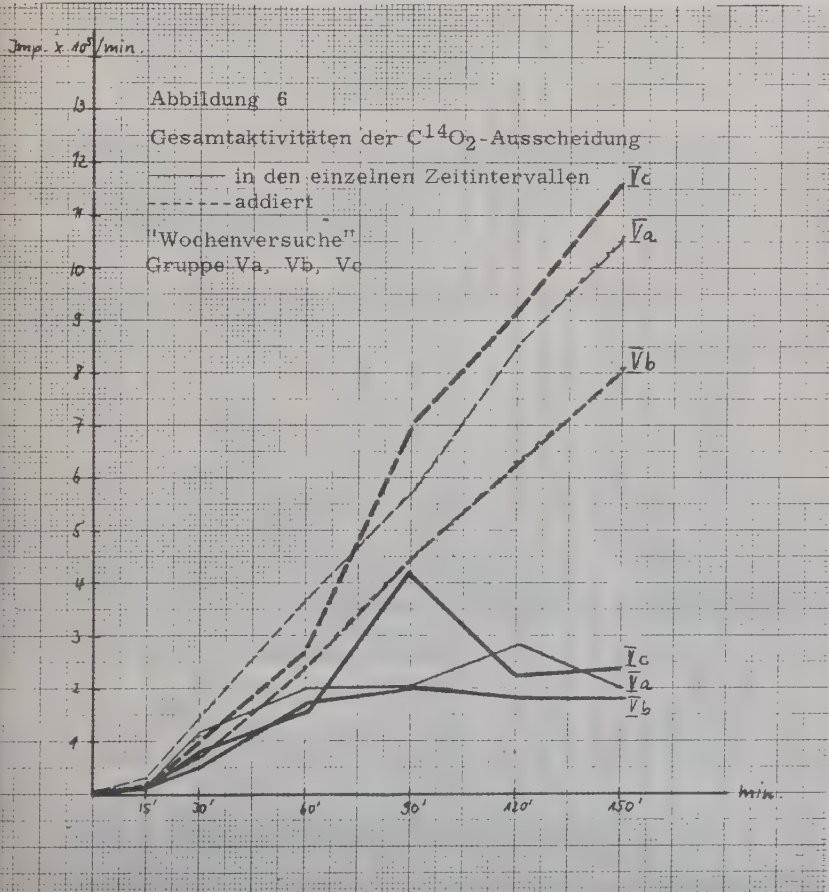


Tabelle 4

Leberaufarbeitung.

Aktivitäten der Gesamtfette (G), Neutralfette (N) und Phosphatide (P)
in Imp. $\times 10^4$ /min. für die gesamte Leber.

Gruppe I - Normaltauben:

Versuch Nr.	G	N	P	N:P	Lebergewicht (gr)
27	9,00	1,21	5,26	0,23	11,9
35	12,76	3,11	6,31	0,49	14,3
37	8,37	2,19	5,02	0,44	7,4
39	12,78	4,42	5,55	0,80	9,8
40	15,71	4,72	7,57	0,62	13,8
	11,72	3,13	5,94	0,52	

Gruppe II - Tauben mit 1 ml Hirnextrakt gespritzt:

Versuch Nr.	G	N	P	N:P	Lebergewicht (gr)
29	5,97	1,35	2,88	0,35	11,3
33	10,35	2,43	3,92	0,62	15,7
59	2,84	1,18	1,43	0,83	13,0
60	2,83	0,87	1,87	0,47	7,4
61	7,36	3,49	3,98	0,88	15,0
66	4,71	1,85	3,18	0,58	18,2
67	2,16	0,90	1,34	0,67	9,44
	5,17	1,72	2,80	0,63	

Gruppe III - Tauben 2-mal mit 1 ml Hirnextrakt gespritzt:

Versuch Nr.	G	N	P	N:P	Lebergewicht (gr)
28	2,94	1,05	1,25	0,84	9,6
31	4,76	1,53	2,73	0,56	11,9
32	2,60	0,82	1,49	0,52	8,3
36	3,24	1,08	2,83	0,38	17,3
38	5,05	1,32	3,15	0,42	12,4

Versuch Nr.	G	N	P	N:P	Lebergewicht (gr)
42	5,89	1,51	2,67	0,57	10,1
43	1,01	0,33	0,51	0,65	9,4
47	6,44	2,46	3,84	0,64	12,5
48	1,96	0,77	1,69	0,45	8,9
49	2,18	0,67	1,24	0,54	12,9
50	9,98	2,36	5,60	0,42	13,0
51	3,01	1,44	1,86	0,78	12,05
52	3,17	1,03	2,72	0,38	10,8
53	6,70	2,49	4,19	0,60	12,1
54	4,68	1,78	2,62	0,68	12,6
57	2,94	1,37	1,44	0,99	12,05
	4,16	1,38	2,49	0,59	

Gruppe IIIa - Taube 3-mal mit 1 ml Hirnextrakt gespritzt:

Versuch Nr.	G	N	P	N:P	Lebergewicht (gr)
26	4,18	1,61	2,73	0,59	11,7

Gruppe IV - Tauben 2-mal mit 1 ml H₂O gespritzt:

Versuch Nr.	G	N	P	N:P	Lebergewicht (gr)
45	8,32	2,69	6,12	0,44	7,55
80	5,88	2,17	3,24	0,67	9,55
105	3,91	1,58	2,31	0,68	7,80
	5,70	2,15	3,89	0,60	

Gruppe V - "Wochenversuche" (Erklärung siehe Tabelle 1):

Versuch Nr.	G	N	P	N:P	Lebergewicht (gr)
63	9,95	2,35	5,02	0,47	12,70
64	17,59	6,66	9,8	0,68	18,55
71	10,44	3,46	4,23	0,81	13,15
	12,60	4,16	6,35	0,65	

Gruppe VI - Taube 2-mal mit 1 ml Eiklar gespritzt:

Versuch Nr.	G	N	P	N:P	Lebergewicht (gr)
97	4,55	0,94	1,73	0,54	14,50

Tabelle 5

Leberaufarbeitung

Aktivitäten der Gesamtfette (G), Neutralfette (N) und Phosphatide (P)
in Imp. $\times 10^4$ /min. für 5 gr. Leber. (s. Abbildung 7)

Gruppe I - Normaltauben:

Versuch Nr.	G	N	P	N:P
27	3,80	0,50	2,20	0,23
35	4,45	1,10	2,20	0,50
37	5,65	1,48	3,40	0,44
39	6,50	2,25	2,82	0,80
40	5,70	2,75	1,71	0,62
	5,22	1,62	2,47	0,52

Gruppe II - Tauben mit 1 ml Hirnextrakt gespritzt:

Versuch Nr.	G	N	P	N:P
29	2,64	0,60	1,70	0,35
33	3,30	0,77	1,25	0,62
59	1,09	0,45	0,54	0,83
60	1,91	0,59	1,25	0,47
61	2,45	1,15	1,32	0,88
66	1,30	0,51	0,88	0,58
67	1,14	0,48	0,71	0,67
	1,98	0,67	1,09	0,63

Gruppe III - Tauben 2-mal mit 1 ml Hirnextrakt gespritzt:

Versuch Nr.	G	N	P	N:P
28	1,53	0,55	0,65	0,84
31	2,00	0,64	1,15	0,56
32	1,57	0,47	0,90	0,52
36	0,94	0,31	0,80	0,38
38	2,05	0,53	1,27	0,42
42	2,90	0,75	1,32	0,57

Versuch Nr.	G	N	P	N:P
43	0,51	0,18	0,27	0,65
47	2,60	1,00	1,55	0,64
48	1,10	0,43	0,95	0,45
49	0,85	0,26	0,48	0,54
50	3,85	0,90	2,15	0,42
51	0,95	0,45	0,59	0,78
52	1,45	0,48	1,33	0,38
53	2,85	1,03	1,73	0,60
54	1,85	0,70	1,03	0,68
57	1,20	0,57	0,59	0,99
	1,74	0,58	1,05	0,59

Gruppe III a - Taube 3-mal mit 1 ml Hirnextrakt gespritzt:

Versuch Nr.	G	N	P	N:P
26	1,79	0,69	1,17	0,59

Gruppe IV - Tauben 2-mal mit 1 ml H₂O gespritzt:

Versuch Nr.	G	N	P	N:P
45	5,50	1,78	4,08	0,44
80	3,08	1,11	1,69	0,66
105	2,75	1,04	1,50	0,68
	3,78	1,31	2,42	0,59

Gruppe V - "Wochenversuche" (Erklärung siehe Tabelle 1):

Versuch Nr.	G	N	P	N:P
63	3,92	0,93	2,00	0,47
64	4,75	1,79	2,63	0,68
71	3,97	1,30	1,60	0,81
	4,21	1,34	2,08	0,65

Gruppe VI - Taube 2-mal mit 1 ml Eiklar gespritzt:

Versuch Nr.	G	N	P	N:P
97	1,57	0,33	0,60	0,54

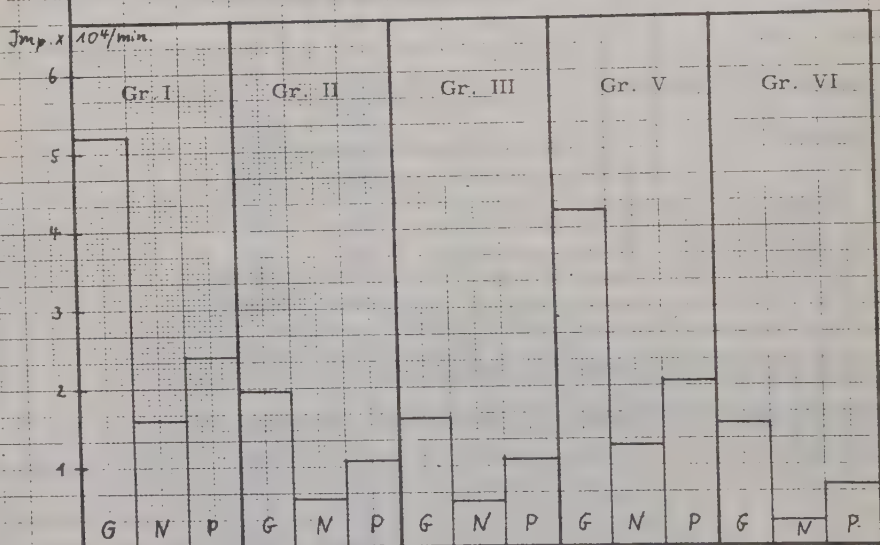
Abbildung 7

Aktivitäten der Fette für 5 gr Leber.

G = Gesamtfette N = Neutralfette P = Phosphatide

Gr. I = Normalt. Gr. II = Hirnt., 1 x gespr. Gr. III = Hirnt. 2 x gespr.

Gr. V = "Wochenversuche" Gr. VI = Eiklart., 2 x gespr.



ERKLÄRUNG DER TABELLARISCHEN UND GRAPHISCHEN DARSTELLUNGEN.

Atmungsversuche:

Tabelle 1 zeigt ein fortlaufendes leichtes Absinken der BaCO_3 -Menge in der Ausatemungsluft bei ein-, zwei- und dreimal mit 1 ml Hirnextrakt gespritzten Tauben gegenüber den unvorbehandelten Tieren:

Normaltauben		11,73 gr	Gesamt BaCO_3 -Ausscheid.	Gruppe I
Hirntauben	1x gespr.	10,87 gr	" "	Gruppe II
"	2x "	10,57 gr	" "	Gruppe III
"	3x "	10,05 gr	" "	Gruppe IIIa

Zweimal mit 1 ml Wasser gespritzte Tauben (Gr. IV) haben eine höhere Ausscheidung von Kohlendioxyd, und zwar 12,13 gr BaCO_3 . Das BaCO_3 -Gewicht des zweimal mit 1 ml Taubeneiklar vorbehandelten Tieres (Gr. VI) liegt wieder tiefer.

Auffallend ist das Verhalten der Tauben der "Wochenversuche" (V). Auch bei diesen Versuchen sinkt die CO_2 -Ausatmung nach zweimaliger Injektion mit 1 ml Hirnextrakt etwas ab, und zwar um 0,57 gr, um in der Erholungsphase vom 3. bis zum 7. Tag auf 16,8 gr anzusteigen.

Das Maximum der Einzelausscheidung liegt in den ersten 3 Gruppen 90 Minuten nach Versuchsbeginn. In den Gruppen IV, V und VI schwanken die Höhepunkte zwischen 90, 120 und 150 Minuten ab Versuchsansatz gerechnet. Immer wird das Maximum der Ausscheidungskurve in der zweiten Stunde erreicht.

Tabelle 2: Die Aktivitäten der C^{14}O_2 -Ausscheidung innerhalb der einzelnen Zeitintervalle verhalten sich in ihrem Verlauf ähnlich wie die Carbonatgewichte der sechs Versuchsreihen (s. Tab. 1). In den ersten 60 bis 90 Minuten steigen die Werte auf eine bestimmte Höhe an, in deren Bereich sie bei den unvorbehandelten Tieren (Gr. I), den einmal mit 1 ml Hirnextrakt gespritzten (Gr. II) und den zweimal gespritzten Tauben (Gr. III) nur unwesentlich schwanken. Die C^{14}O_2 -Aktivitäten

der mit Hirnhomogenat behandelten Gruppe II und Gruppe III liegen ebenso wie die Carbonatmengen (Tab. 1) in den einzelnen Zeitabschnitten tiefer als die der ungespritzten Tauben. Verglichen mit den anderen fünf Gruppen zeigen die zweimal mit 1 ml Wasser gespritzten Tauben (Gr. IV) in ihrer Kohlendioxydausscheidung die höchsten Einzelaktivitäten.

Die dreimal mit 1ml Hirnextrakt gespritzte Taube (Gr. IIIa), die Tiere der "Wochenversuche" (Gr. V) und die mit Eiklar vorbehandelte Taube (Gr. VI) atmen merkwürdigerweise mehr aktives Kohlendioxyd aus als die mit 1 bzw. 2 ml Hirnhomogenat gespritzten Tauben der Gruppe I und II.

Die $C^{14}O_2$ -Aktivitäten der "Wochenversuche" (Gr. V) zeigen in ihren Weiten ebenfalls eine deutliche Parallelität zu der $C^{14}O_2$ -Ausatmung in Gramm. Nach fünftägiger Ruhezeit nach der Injektion wird eine übermäßige $C^{14}O_2$ -Aktivität beobachtet, sie liegt höher als bei unvorbehandelten Tauben.

Ausatmaxima finden wir wie bei den Carbonatgewichten allgemein in den ersten 60 bis 90 Minuten.

Tabelle 3 bringt eine Summation der in Tabelle 2 dargestellten $C^{14}O_2$ -Einzelwerte. Die Gesamtaktivitäten der mit Hirnhomogenat behandelten Tiere fallen wie folgt ab:

Gruppe I	$96,4 \times 10^4$ Imp. /min	Normaltauben	
Gruppe II	$85,63 \times 10^4$ Imp. /min	Hirntauben	1 x gespritzt
Gruppe III	$77,49 \times 10^4$ Imp. /min	Hirntauben	2 x gespritzt
Gruppe IV, zweimal mit 1 ml H_2O gespritzt, zeigt eine weit über die Summenwerte der Normaltauben hinausgehende Gesamtaktivität von $146,68 \text{ Imp.} \times 10^4/\text{min.}$			

Die Summe der Radioaktivitäten der "Wochenversuche" sinkt nach Vorbehandlung mit Hirnhomogenat beträchtlich ab, um in der Erholungsphase über die Norm hinaus anzusteigen.

Leberaufarbeitung:

Die Fettsäuresynthese in der Leber zeigt bei allen gespritzten Tauben einen Tag nach der Injektion eine deutliche Hemmung gegenüber den unvorbehandelten Tieren.

Tabelle 4: Die Fettaktivitäten der einzelnen Versuchsgruppen für die gesamte Leber nehmen in folgender Reihenfolge ab (Angaben in $\text{Imp.} \times 10^4/\text{min}$):

Versuchsreihe	Gesamtfette	Neutralfette	Phosphatide	
Gr. I	11,72	3,13	5,94	Normaltauben
Gr. II	5,17	1,72	2,80	Hirntauben 1x gespr.
Gr. VI	4,55	0,94	1,73	Eiklar-Taube 2x gespr.
Gr. IIIa	4,18	1,61	2,75	Hirntauben 3x gespr.
Gr. III	4,16	1,38	2,49	Hirntauben 2x gespr.

Wir sehen, daß bei den nur einmal mit Hirnhomogenat behandelten Tieren eine sehr große Hemmung der Fettsäuresynthese eintritt. Die Abstufung in der Hemmung zwischen ein- und zweimal gespritzten Hirntauben ist gering. Das dreimal mit Hirnsubstanz gespritzte Tier läßt keine zusätzliche Verminderung der Fettsäureaktivitäten erkennen.

Wird statt Hirnbrei zweimal 1 ml Eiklar (VI) injiziert, ist die Stärke der Hemmung ähnlich.

Die Fettsäurerate der "Wochenversuche" läßt ein Wiederansteigen der Fettsäuresynthese in der Leber nach fünftägiger Ruhepause erkennen.

Tabelle 5: In Tabelle 5 sind die Aktivitäten der Leberfette auf 5 gr ausgerechnet.

(Messung in $\text{Imp.} \times 10^4/\text{min}$)

	G	N	P	N:P	
Gr. I	5,22	1,62	2,47	0,52	(Normaltauben)
Gr. II	1,98	0,67	1,09	0,63	(Hirntauben 1x gespr.)

	G	N	P	N:P	
Gr. III a	1, 79	0, 69	1, 17	0, 59	(Hirntauben 3 x gespr.)
Gr. III	1, 74	0, 58	1, 05	0, 59	(" 2 x gespr.)
Gr. VI	1, 57	0, 33	0, 60	0, 54	(Eiklar-Tauben 2x gespr.)

Die Ergebnisse der "Wochenversuche" (Gr. V) liegen etwas unter denen der unvorbehandelten Tauben.

	G	N	P	N:P
Gr. V	4, 21	1, 34	2, 08	0, 65

Gehen wir von den Fettsynthesewerten der unvorbehandelten Tauben aus und setzen ihre Werte gleich 100 %, so ergeben sich folgende Prozentzahlen:

	Gesamtfette	
Gr. I	100 %	Normaltauben
Gr. V	81, 0 %	Wochenversuche, 2x gespr.
Gr. II	38, 1 %	Hirntauben, 1x gespr.
Gr. IIIa	34, 4 %	Hirntauben, 3x gespr.
Gr. III	33, 5 %	Hirntauben, 2x gespr.
Gr. VI	30, 0 %	Eiklartaube, 2x gespr.

Hervorzuheben ist, daß die Fettsäuresynthese des mit Taubeneiklar als Avidinquelle gespritzten Tieres am stärksten gehemmt wird.

Das Verhältnis der Neutralfette zu den Phosphatiden ändert sich bei den Versuchstieren, die in ihrer Fettsäureproduktion beeinträchtigt wurden, zu Gunsten der Phosphatide.

Schwankungen innerhalb einzelner Versuchsreihen können unberücksichtigt bleiben; sie sind bei in vivo-Versuchen unvermeidbar und physiologisch. Tiere mit großen Fettlebern, Lebertumoren und Blutschwämmen wurden ausgeschieden. Doch zeigen Abstufungen in Farbe, Konsistenz und Größe der exstirpierten Lebern, daß immer noch große Unterschiede in der Ausübung der Leberfunktionen auftreten können.

DISKUSSION DER BESPROCHENEN ERGEBNISSE.

Aus den Versuchsergebnissen ist zu ersehen, daß unvorbehandelte, junge und gesunde Zuchttauben viel mehr Fettsäuren in der Leber aus verfüttertem C^{14} -Acetat synthetisieren können als mit Hirnhomogenat oder mit Eiklar vorbehandelte ebenso gesunde Tiere.

Weiter haben wir beobachtet, daß die Fettsäuresynthese in der Leber in enger Beziehung zu der jeweiligen Kohlendioxydausatmung steht. Je größer die Hemmung der Fettsäuresynthese ist, um so mehr nehmen die Aktivitäten der $C^{14}O_2$ -Ausscheidung ab.

Nun hängen Fettstoffwechsel und Glykolyse eng zusammen. Mazoro (10) und viele andere Wissenschaftler stellten fest, daß bei Minderung der Lipogenese auch die Glykolyserate abfällt. Brice und Okey (36) fanden bei in vivo-Versuchen, daß umgekehrt eine Stunde nach Injektion von hochprozentiger Fettdiät die $C^{14}O_2$ -Aktivitäten merklich anstiegen. Hohes Fettangebot führt zu vermehrter Oxidation von Acetyl-Coenzym A im Citronensäurecyclus, wahrscheinlich verbunden mit einer beschleunigten β -Oxidation von Fettsäuren. Auch Chaikoff und Mitarbeiter (37) beobachteten an in vitro-Experimenten, daß die $C^{14}O_2$ -Aktivitäten in Abhängigkeit von der zugeführten Fettdiät anstiegen.

Die Bestimmung der Aktivitäten der in der Leber synthetisierten C^{14} -markierten Phosphatide und Neutralfette ergab für alle sechs Versuchserien eine größere Ausbeute an Phosphatiden gegenüber den Neutralfetten. Das Verhältnis Neutralfette/Phosphatide verschob sich bei Tauben, die in ihrer Fettsynthese gehemmt wurden, zu Gunsten der Phosphatide. Ein gleiches Phänomen stellte Vera von Brand (34) bei Tauben im Hungerzustand fest. Sicher werden die Phosphatide in ihrer Funktion als Transportfette während einer herabgesetzten Lipogenese bevorzugt gebildet. Auch R. Ruyssen und P. de Moerloose sehen die Mobilisation von Fetten als wichtige Aufgabe der Phosphatide an (38).

Unter den sechs Versuchsgruppen zeigt die mit 1 ml Eiklar behandelte Taube den stärksten Grad der Fettsynthesehemmung (70 %). Wie wir wis-

sen, bewirkt das im Eiklar in hoher Konzentration enthaltene Avidin diese Fettstoffwechselstörung. Es besteht die Möglichkeit, daß dieses Stoffwechselgift auch im Hirngewebe in größerer Menge vorkommt. Unter der Annahme, daß in dem Hirnhomogenat vielleicht das Avidin der wirksame Faktor ist, könnte die Hemmung der Fettsäuresynthese durch Hirnhomogenat auf die bekannte Hemmwirkung des Avidin bei der Biosynthese der Fettsäuren zurückgeführt werden.

H. Schuster (18) stellte in in vitro Versuchen ebenfalls einen hemmenden Einfluß von Hirnextrakten, die Tauben-, Kaninchen- und Menschenhirnen entnommen wurden, auf die Fettsynthese fest. Er vermutete einen Zusammenhang zwischen dem hohen Phosphorgehalt des Gehirns und der bewirkten Hemmung. G. Schwendy (19) zeigte, daß die Hemmwirkung der einzelnen Organe des Menschen sich direkt proportional zu dem jeweiligen Phosphorgehalt verhält. H. Schuster erkannte weiterhin, daß der unbekannte Faktor nach vorsichtigem Erhitzen einen hohen Prozentsatz seiner Wirkung verliert und sich im strömenden Wasser gegen eine Cellophanmembran nicht dialysieren läßt, folglich makromolekular sein muß. Diese beiden Tatsachen weisen darauf hin, daß der gesuchte Hemmstoff eine Eiweißkomponente enthalten muß.

Nun fanden Snell, Eakin und Mitarbeiter (21) daß Avidin aus drei Fraktionen besteht, deren eine albuminähnlichen Charakter zeigt. Sie ist thermolabil, wenn auch weniger ausgeprägt als die meisten Eiereiweißkörper. Wird Avidin für zwei Minuten auf 100° erhitzt, so verliert es 80 % seiner Aktivität. Andererseits bleibt seine Aktivität auch nach 24-stündiger Dialyse voll erhalten. Sein Molekulargewicht beträgt ungefähr 87,000.

Wir erkennen, daß das Avidin manche Voraussetzung erfüllt, die Untersuchungen des rätselhaften Faktors erfordern. Endgültiges läßt sich daraus natürlich nicht aussagen.

Vielleicht können bei Ausfall der Acetylcarboxylase Verbindungen des Zitronensäurecyclus als Regulator des Fettstoffwechsels eine Bedeutung gewinnen (38) und können so dem Organismus helfen, die Ausschaltung

des Biotin durch Stoffwechselgifte, wie z.B. Avidin, schneller zu überwinden. Die Verbindungen des Citronensäurecyclus können durch Bildung des Malonyl-Coenzym A aus Acetyl-CoA über Transcarboxylierungsreaktionen unter Umgehung des langsameren biotin-abhängigen Acetylcarboxylaseschrittes wirksam werden. J. W. Porter, S. J. Wakil und andere (40) fanden, daß Isozitronensäure für die Fettsäuresynthese aus Acetat in einem zellfreien Überstand aus Taubenleber gebraucht wurde.

Sicher spricht das rasche Aufhören der Hemmwirkung in unseren Versuchsgruppen dagegen, daß hormonelle Einflüsse in dem von uns verwandten Hirnhomogenat wirksam werden. Bis jetzt konnte nach unzähligen endokrinologischen Experimenten kein Anhaltspunkt dafür gefunden werden, daß Hormone direkte regulatorische Wirkung auf die Lipogenese haben. Wohl beeinflussen sie die Fettsäuresynthese indirekt merklich durch Einwirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel (10). Um klar entscheiden zu können, ob Avidin an der Hemmwirkung des Hirnextraktes beteiligt ist, müsste untersucht werden, ob und wieviel dieses Stoffwechselgiftes im Hirngewebe enthalten ist.

Die mannigfaltigen Arbeiten der letzten Jahrzehnte über den Fettstoffwechsel haben gezeigt, daß spezifische chemische Abläufe der verschiedensten Naturen die Lipogenese beeinflussen. Nie dürfen wir einen Regelkreis für sich allein betrachten; er kann unter gegebenen physiologischen Verhältnissen bedeutsam werden, ist aber immer mit anderen chemischen Mechanismen gekoppelt, die jederzeit kontrollierend eingreifen können.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung von Hirnhomogenat, das aus Taubenhirnen gewonnen wurde, auf die Fettsäuresynthese, wurde an jungen, normal ernährten Zuchtauben untersucht. Nach peroraler Gabe von 1 ml einer 0,008 m $1\text{-C}^{14}\text{-Na-Acetat}$ -Lösung mit einer Radioaktivität von ca. $3,0 \times 10^5$ Imp./min/ml wurde das ausgeatmete C^{14}O_2 gemessen und der Einbau des $\text{C}^{14}\text{-Acetats}$ in die Fette der Leber verfolgt.

- 1.) Die C^{14}O_2 -Ausscheidung war nach Injektion von Hirnhomogenat im Vergleich zur Norm verringert, erfolgte langsamer, und das Ausatmungsmaximum trat etwas verzögert ein.
- 2.) Mit 1 ml Hirnextrakt gespritzte Tauben zeigten eine Hemmung der Fettsäuresynthese in der Leber um 61,9 % gegenüber den unvorbehandelten Tauben.
- 3.) Nach Injektion von 2 ml Hirnhomogenat nahm die Hemmung nur unwesentlich, und zwar um 4,6 %, zu. Die dreimalige Injektion von Hirnhomogenat bewirkte keine zusätzliche Verminderung der Fettsäurebiosynthese in der Leber.
- 4.) Versuchstiere, die erst 5 Tage nach Injektion von 2 ml Hirnextrakt getötet wurden, zeigten eine C^{14}O_2 -Ausscheidung, die wenig über den Normbereich hinausging, und einen normalen Einbau von $\text{C}^{14}\text{-Acetat}$ in die Leberfette.
- 5.) Ein ergänzender Versuch, der mit 2 ml Eiklar durchgeführt wurde, bewirkte die stärkste Einschränkung der Lipogenese, und zwar um 70 %.

Die Ergebnisse wurden diskutiert und auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Hirnfaktor und dem Antiwuchsstoff Avidin hingewiesen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Lehnartz, E. Einführungen in die chem. Physiologie,
Berlin (1959)
2. Leuthardt, F. Lehrbuch der physiolog. Chemie,
Berlin (1959)
3. Karlson, P. Lehrbuch der Biochemie,
München (1961)
4. Lynen, F. et alt. Liebigs Annual, 574, 1 (1951)
5. Brand, V.v. Biochem. Zeitschr., 328, 146 (1956)
Helmreich, E.
6. Lynen, F.-Knappe, I. Biochem. Zeitschr., 335, 123 (1961)
7. Brand, V.v. Klin. Wochenschr., 40, 294 (1962)
8. Tietz, A. J. Lipid Research, 2, 182 (1961)
9. Dennig, H. Lehrbuch d. inneren Med., 1 u. 2,
Stuttgart (1956)
10. Masoro, E. J. J. Lipid Research, 3, 149 (1962)
11. Allen, A.-Grace, M. J. Biolog. Chem., 221, 333 (1956)
Weinhouse, S.
12. Brady, R.O. J. Biolog. Chem., 193, 459 (1951)
Lukens, F.-Gurin, S.
13. Welt, I.D., J. Biolog. a. Med., 23, 99 (1950)
Wilhelmini, A.E.
14. Haugaard, E.S. J. Biol. Chem., 200, 753 (1953)
Stadie, W.C.
15. Havel, R.J.-Goldfien, A. J. Lipid Research, 1, 102 (1959)
16. v. Brand, V. Klin. Wochenschr., 36, 87 (1958)
Seitz, W.
17. Schreier, P. Inauguraldissertation, Univ. München
(1960)
18. Schuster, H. Inauguraldissertation, Univ. München
(1964)
19. Schwendy, U. Inauguraldissertation, Univ. München
(1964)
20. Villinger, Chr. Inauguraldissertation, Univ. München
(1962)
21. Eakin, R.E., Snell E.E. J. Biol. Chem., 140, 535 (1941)
Williams, R.J.
22. György, P. - Rose, C.S. - Science, 93, 477 (1941)
Eakin, R.E. - Snell, E.E. -
Williams, R.J.

23. Dannenberg, H. - Druckrey, H. - *Physiol. Chemie*, II/2c, Berlin (1959)
Krant, H. et alt.
24. Waite, M. - Wakil, S. J. . *J. Biol. Chem.*, 238, 77 (1963)
25. Okey, R. - Pencharz, R. - *Nutrition*, 44, 83 (1951)
Lepkovsky, S. J.
26. Dakshinamurti, K. *J. Biol. Chem.*, 238, 294 (1963)
Mistry, S. P.
27. Du Vigneaud, V. et alt. *J. Biol. Chem.*, 141, 85 (1941)
28. Waite, M. - Wakil, S. J. *J. Biol. Chem.*, 238, 81 (1963)
29. Deuel Jr., H. J. - *The Lipids*, 2, 681, New York (1955)
30. Boas, M. A. *Biochem. Journ.*, 21, 712 (1927)
31. Knappe, I. - Lynen, F. Sonderdruck, 14. Mosbacher Kolloquium
d. Ges. f. phys. Chem. ü. d. Thema:
Mechan. enzym. Raktionen
32. Moat, A. G. - Wilkins jr., C. N. *J. Biol. Chem.*, 223, 985 (1956)
Friedmann, H.
33. Dakshinamurti, K. - Mistry, S. P. *J. Biol. Chem.*, 238, 297 (1963)
34. Brand, V. v. *Biochem. Zeitschr.*, 331, 162 (1959)
35. Calvin, M. - Heidelberger, C. - *Isotopic Carbon*, Wiley,
Reid, J. C. - Tolbert, B. M. *J. a. S.*, New York (1949)
Yankwich, P. E.
36. Brice, E. G. - Okey, R. *J. Biol. Chem.*, 218, 107 (1956)
37. Chaikoff, I. L. - Lyon, I. - *J. Biol. Chem.*, 196, 25 (1952)
Masri, M. S.
38. Ruysen, R. E. - de Moerloose, P. *Bioch. Problems of Lipids*, 291;
Popják, G. Le Breton, E., London (1956)
39. Popják, G. - Tietz, A. *Biochem. Journ.*, 60, 147 (1955)
40. Porter, J. W. - Wakil, S. J. *Biochem. et Biophys. Acta*, 25, 35 (1957)
et alt.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Münchner Medizinischen Poliklinik unter Leitung von Professor Dr. W. Seitz in dessen Isotopenlabor unter der Führung von Dr. phil. et med. Vera Freifrau von Brand ausgeführt.

Herrn Prof. Dr. W. Seitz möchte ich herzlich für das Anerbieten dieses Themas und für die freundliche Anleitung danken. Gleichzeitig danke ich Frau Dr. phil. et med. Vera von Brand für ihre unermüdliche Betreuung. Mein besonderer Dank gilt auch meinem Mitarbeiter, Herrn Ernst Meyer für seine sorgfältige Mithilfe sowie den Assistentinnen des Labors.

LEBENS LAUF

Am 15. August 1939 wurde ich, Waltraut Voigts, als Tochter des Facharztes für innere Krankheiten, Dr. med. Paul Voigts und seiner Frau, der Kinderärztin Dr. med. Ilse Voigts, geb. Scharrer, in München geboren.

Meine Kindheit verbrachte ich in Hameln/Weser. Dort besuchte ich von 1946 bis 1950 die Volksschule und anschließend das städtische neusprachliche Gymnasium für Mädchen. Im März 1959 erwarb ich das Reifezeugnis.

Mein Studium begann ich im Sommer 1959 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich im Frühjahr 1960 das Vorphysikum und im Sommer 1961 das Physikum bestand. Anschließend studierte ich ein Semester in Innsbruck. Für die weiteren klinischen Semester kehrte ich nach München zurück. Das medizinische Staatsexamen beendete ich am 24. Februar 1965.



